(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 342 417**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06076176 .4**
(96) Fecha de presentación : **15.07.2002**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1695974**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

(54) Título: **1,8-naftiridinas como antagonistas de CRF.**

(30) Prioridad: **17.07.2001 GB 0117396**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.07.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.07.2010

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

(72) Inventor/es: **Di Fabio, Romano;**
Micheli, Fabrizio y
St-Denis, Yves

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

1,8-naftiridinas como antagonistas de CRF.

La presente invención se refiere a derivados bicíclicos, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

El primer factor de liberación de corticotropina (CRF) se aisló a partir de hipotálamos ovinos y se identificó como un péptido de 41 aminoácidos (Vale *et al*., Science 213: 1394-1397,1981). Se ha descubierto que CRF produce alteraciones profundas en la función del sistema endocrino, nervioso e inmune. Se cree que el CRF es el regulador fisiológico principal de la liberación basal y en condiciones de estrés de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"), la B-endorfina y otros péptidos derivados de propiomelanocortina ("POMC") de la pituitaria anterior (Vale *et al*., Science 213: 1394-1397,1981).

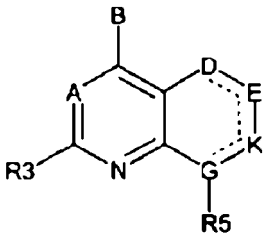
Además de su papel en la estimulación de la producción de ACTH y POMC, el CRF parece ser uno de los neurotransmisores principales del sistema nervioso central y juega un papel crucial en la integración de la respuesta corporal global al estrés.

La administración de CRF directamente al cerebro induce respuestas de comportamiento, fisiológicas y endocrinas idénticas a las observadas para un animal expuesto a un medio estresante.

Por consiguiente, los datos clínicos sugieren que los antagonistas del receptor de CRF pueden representar nuevos fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos que manifiestan hipersecreción de CRF.

Los primeros antagonistas del receptor de CRF fueron péptidos (véase, por ejemplo, Rivier *et al*., Patente de Estados Unidos Nº 4.605.642; Rivier *et al*., Science, 224: 889, 1984). Aunque estos péptidos dejaron consolidado que los antagonistas del receptor de CRF pueden atenuar las respuestas farmacológicas al CRF, los antagonistas peptídicos del receptor de CRF sufren los inconvenientes habituales de los agentes terapéuticos peptídicos incluyendo la ausencia de estabilidad y actividad oral limitada. Más recientemente se han presentado antagonistas del receptor de CRF de molécula pequeña.

El documento WO 98/08846 describe compuestos de fórmula general (C) que tienen actividad antagonista de CRF,



C

en la que A puede ser carbono, G puede ser nitrógeno o carbono, B puede ser un derivado de amino y los otros grupos tienen los significados definidos.

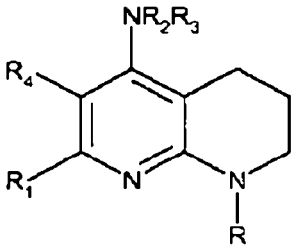
Debido al significado fisiológico de CRF, sigue siendo un objetivo deseable el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tengan una actividad de unión al receptor de CRF significativa y que sean capaces de antagonizar el receptor de CRF. Estos antagonistas del receptor de CRF serían útiles en el tratamiento de afecciones o enfermedades endocrinas, psiquiátricas y neurológicas, incluyendo trastornos relacionados con el estrés en general.

Aunque se han dado pasos significativos dirigidos a conseguir la regulación de CRF por medio de la administración de antagonistas del receptor de CRF, sigue existiendo la necesidad en la técnica de antagonistas del receptor de CRF de molécula pequeña eficaces. También existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que contienen dichos antagonistas del receptor de CRF, así como métodos relacionados con el uso de los mismos para tratar, por ejemplo, trastornos relacionados con el estrés. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

En particular, la invención se refiere a nuevos compuestos que son antagonistas potentes y específicos de los receptores del factor de liberación de corticotropina (CRF).

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), incluyendo sus estereoisómeros, profármacos, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I), incluyendo sus estereoisómeros, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables



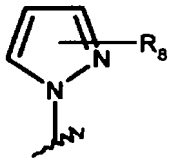
(I)

en la que

R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados entre: halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, halo alcoxi C1-C6, $-C(O)R_5$, nitro, $-NR_6R_7$, ciano, y un grupo R_8;

R_1 es hidrógeno, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, halógeno, NR_6R_7 o ciano;

R_2 y R_3 corresponden a;



R_4 es hidrógeno, alquilo C1-C6, halógeno o haloalquilo C1-C6;

R_5 es un alquilo C1-C4, $-OR_6$ o $-NR_6R_7$;

R_6 es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R_7 es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R_8 es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar saturado o puede contener de uno a tres dobles enlaces, y que puede estar sustituido con 1 o más grupos R_{11};

R_{11} es cicloalquilo C3-C7, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, halo alcoxi C1-C6, hidroxi, halógeno, nitro, ciano, o $C(O)NR_6R_7$.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos amino de base libre de la presente invención pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica, y pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos maleico, málico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y bencenosulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Por lo tanto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de estructura (I) pretende incluir todas y cada una de las formas de sal aceptables.

Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

Las referencias en la presente memoria a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto los compuestos de fórmula (I) como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables junto con solvatos farmacéuticamente aceptables.

Además, los profármacos también se incluyen dentro del contexto de esta invención. Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de estructura (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan en general por modificación de grupos funcionales de manera que la modificación se escinde, por manipulación convencional o *in vivo*, produciendo el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo. Por lo tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero sin limitación) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura

(I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden existir como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de las mismas. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir en forma de polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

La expresión alquilo C1-C6, como se usa en la presente memoria, como un grupo o como una parte del grupo se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

La expresión cicloalquilo C3-C7 significa un anillo hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; mientras que los cicloalquilos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares.

El término halógeno se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión haloalquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C2 se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por halógeno tal como, por ejemplo, un grupo trifluorometilo y similares.

La expresión alquenilo C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más dobles enlaces y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3-hexenilo y similares.

La expresión grupo alcoxi C1-C6 puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y similares.

La expresión grupo haloalcoxi C1-C6 puede ser un grupo alcoxi C1-C6 como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor, tal como $OCHF_2$ o OCF_3.

La expresión alquinilo C2-C6 define radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más triples enlaces y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 3-metil-1-butinilo y similares.

El término arilo se refiere a un resto carbocíclico aromático tal como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término heteroarilo se refiere a un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillos tanto mono como bicíclicos.

Los heteroarilos representativos incluyen (pero sin limitación) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, triazolilo, tetrazolilo, y quinazolinilo.

La expresión heterociclo de 5-6 miembros se refiere a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que está saturado o insaturado o es aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos incluyen los heteroarilos que se han descrito anteriormente. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Por lo tanto, la terminología incluye (pero sin limitación) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (1) se indican en la Parte Experimental.

Las realizaciones incluso más preferidas de la invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de fórmula (I):

en la que:

R_1 es un grupo alquilo C1-C3 o un grupo haloalquilo C1-C3, preferiblemente metilo o trifluorometilo;

R_4 es hidrógeno; y

R es un grupo arilo seleccionado entre: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-metoxifenilo, 2-bromo-4-isopropilfenilo, 2-metil-4-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 2,6-bismetoxi-piridin-3-ilo y 3-cloro-5-triclorometil-piridin-2-ilo.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son:

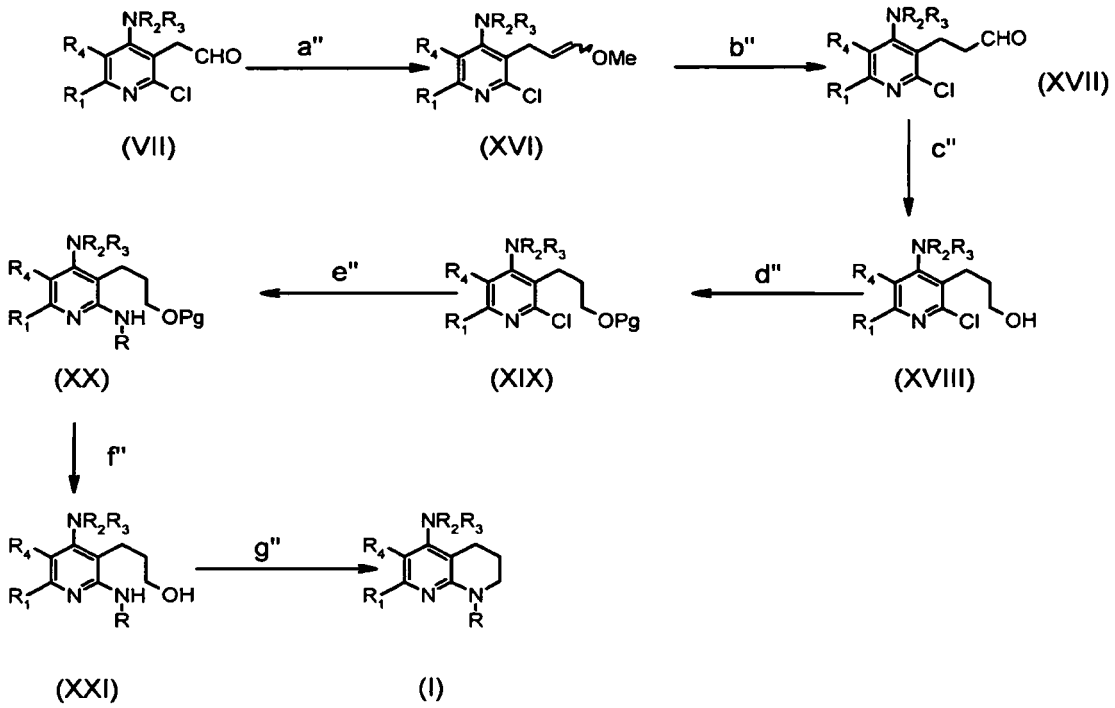
1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-5-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina.

En general, los compuestos de estructura (I) pueden prepararse de acuerdo con las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en este campo, así como por los métodos representativos expuestos en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos pueden prepararse por los métodos generales indicados más adelante en la presente memoria. En la siguiente descripción; los grupos R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11} y n tienen los significados que se han definido previamente para compuestos de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos de fórmula (I), en la que NR_2R_3 se define como antes, pueden prepararse convenientemente de acuerdo con el siguiente Esquema 3:

Esquema 3



en el que:

la etapa a" corresponde a la etapa d anterior;

la etapa b" corresponde a la etapa e anterior;

la etapa c" corresponde a la etapa f anterior;

la etapa d" corresponde a la etapa g anterior;

la etapa e" corresponde a la etapa h anterior;

la etapa f" corresponde a la etapa i anterior;

la etapa g" corresponde a la etapa l anterior.

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxi adecuados incluyen trihidrocarbil silil éteres, como el trimetilsililo o t-butildimetilsilil éter. Los grupos protectores de hidroxilo pueden retirarse de acuerdo con procedimientos convencionales muy conocidos (como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, pp. 46-119, editado por J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973)). Por ejemplo, cuando Pg es un grupo t-butildimetilsililo, puede retirarse mediante un tratamiento con trihidrofluoruro de trietilamina.

También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales.

Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse fácilmente junto con moléculas de disolventes por cristalización o evaporación de un disolvente apropiado para dar los solvatos correspondientes.

Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I), éste puede obtenerse, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales. Por lo tanto, el enantiómero requerido puede obtenerse a partir del compuesto racémico de fórmula (I) mediante el uso de un procedimiento de HPLC quiral.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en las fórmulas I y siguientes, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{23}I y ^{125}I. Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H, ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{8}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotón único), todas ellas útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, e incluso puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse en general realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo no marcado con isótopos.

Los antagonistas del receptor de CRF de la presente invención demuestran actividad en el sitio del receptor de CRF, incluyendo los receptores CRF 1 y CRF 2, y pueden utilizarse en el tratamiento de afecciones mediadas por CRF o receptores de CRF.

La eficacia de un compuesto como un antagonista del receptor de CRF puede determinarse por diversos procedimientos de ensayo. Los antagonistas de CRF adecuados de esta invención son capaces de inhibir la unión específica de CRF a su receptor y antagonizar actividades asociadas con el CRF. Un compuesto de estructura (I) puede evaluarse con respecto a la actividad como antagonista de CRF por uno o más ensayos aceptados generalmente para este fin, incluyendo (pero sin limitación) los ensayos descritos por DeSouza *et al*. (J. Neuroscience 7: 88, 1987) y Battaglia *et al*. (Synapse, 1: 572, 1987).

El ensayo de unión a los receptores de CRF se realizó usando la técnica homogénea de centelleo por proximidad (SPA). El ligando se une a una preparación de membrana recombinante que expresa los receptores de CRF que, a su vez, se unen a perlas SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo. En la Parte Experimental se describirán los detalles de los experimentos.

Con referencia a las afinidades de enlace al receptor del CRF, los antagonistas del receptor del CRF de esta invención tienen una Ki menor de 10 μm.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en los que están implicados receptores de CRF. En particular, en el tratamiento o prevención de trastornos depresivos mayores que incluyen la depresión bipolar, depresión unipolar, trastornos depresivos mayores únicos o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de inicio después del parto, el tratamiento de ansiedad y el tratamiento de trastornos de pánico. Otros trastornos de estados de ánimo incluidos dentro de la expresión trastornos depresivos graves incluyen trastorno distímico de aparición temprana o tardía y con o sin manifestaciones atípicas, depresión neurótica, trastornos de estrés postraumático y fobia social; demencia de tipo Alzheimer, de aparición temprana o tardía, con estado de ánimo deprimido; demencia vascular con estado de ánimo deprimido; trastornos del estado de ánimo inducidos por el alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo; y trastorno de ajuste con estado de ánimo deprimido. Los trastornos depresivos mayores también pueden deberse a un estado médico general que incluye, pero sin limitación, infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o aborto, etc.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos esquizofrénicos que incluyen esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada y esquizofrenia residual.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular, son útiles en el tratamiento del dolor traumático tal como dolor postoperatorio; dolor de avulsión traumática tal como del plexo braquial; dolor crónico tal como dolor artrítico tal como que el aparece en la osteoartritis, artritis reumatoide o artritis psoriásica; dolor neuropático tal como neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía inducida por SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor de miembro fantasma; diversas formas de cefaleas tales como migraña, cefalea de tensión aguda o crónica, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, cefalea en racimos; odontalgia; dolor de cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor de nervios atrapados; dolor de lesiones deportivas; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor lumbar, por ejemplo estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de las cicatrices; picores; y dolor talámico tal como dolor talámico posterior a un ictus.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de disfunciones del apetito y de la ingesta de alimentos y en circunstancias tales como anorexia, anorexia nerviosa y bulimia.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño incluyendo disomnio, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia y trastornos del ritmo circadiano.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento o prevención de los trastornos cognitivos. Los trastornos cognitivos incluyen demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otra manera.

Además, los compuestos de la invención también son útiles como potenciadores de la memoria y/o cognitivos en seres humanos sanos con déficit no cognitivo y/o de memoria.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de la tolerancia a numerosas sustancias y de la dependencia de las mismas. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de la dependencia de la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos de tipo fenciclidina), o en el tratamiento de la tolerancia y dependencia de opiáceos (por ejemplo, cannabis, heroína, morfina) o benzodiazepinas; en el tratamiento de la adicción a la cocaína, hipnóticos sedantes, anfetaminas o fármacos relacionados con la anfetamina (por ejemplo, dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la invención son también útiles como agentes antiinflamatorios. En particular, son útiles en el tratamiento de la inflamación en el asma, gripe, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y lesiones inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eccema; enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como cistitis e incontinencia de urgencia; e inflamación ocular y dental.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel tales como urticaria, y trastornos alérgicos de las vías respiratorias tales como rinitis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de emesis, es decir náuseas, arcadas y vómitos. La emesis incluye emesis aguda, emesis retardada y emesis anticipatoria. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de emesis, aunque sea inducida. Por ejemplo, la emesis puede inducirse por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos para el cáncer tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorrubicina, mitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides de la vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros tales como cisplatino, dacarbazina, procarbazina e hidroxiurea; y combinaciones de los mismos; enfermedad por radiación; radioterapia, por ejemplo irradiación del tórax o abdomen, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas producidas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o las liberadas durante una infección gastrointestinal bacteriana o viral; embarazo; trastornos vestibulares tales como mareo por movimiento, vértigo, desvanecimiento y enfermedad de Meniere; enfermedad postoperatoria; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto de miocardio o peritonitis; migraña; aumento de la presión intercraneal; reducción de la presión intercraneal (por ejemplo, mal de altura); analgésicos opiáceos tales como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, sobreindulgencia de alimento o bebida, acidez de estómago, estómago agrio, ardor epigástrico/regurgitación, pirosis, tal como pirosis episódica, pirosis nocturna y pirosis inducida por las comidas y dispepsia.

Los compuestos de la invención son de una utilidad particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como el síndrome del colon irritable (SCI); trastornos de la piel tales como psoriasis, prurito y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas tales como angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral después de una hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y del colágeno tales

como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con la potenciación o supresión inmune tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis; y tos.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de lesiones neurotóxicas que aparecen después de un ictus cerebral, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, hipoxia, anoxia, axfisia perinatal y paro cardíaco.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en terapia, en particular en medicina humana.

También se proporciona, como un aspecto adicional de la invención, el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones mediadas por CRF.

En un aspecto alternativo o adicional, se proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo el ser humano, en particular en el tratamiento de una afección mediada por CRF, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Se apreciará que la referencia al tratamiento pretende incluir la profilaxis así como el alivio de síntomas establecidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como producto químico en bruto, pero el ingrediente activo se presenta preferiblemente como una formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y está formulado para la administración por cualquier vía conveniente. Estas composiciones preferiblemente están en una forma adaptada para uso en medicina, en particular en medicina humana, y convenientemente pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (a través de la boca o la nariz).

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o formularse de la manera convencional.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral por inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, el oído o la nariz). Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración en el ojo pueden fabricarse de una manera estéril usando componentes esterilizados.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones de depósito. Estas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Para administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para administración a través de un dispositivo adecuado de dosificación unitaria o medida o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para la administración usando un dispositivo de liberación adecuado.

Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es de 1 a aproximadamente 1000 mg al día. Se apreciará que puede ser necesario realizar variaciones rutinarias de la dosificación dependiendo de la edad y estado del paciente, y la dosificación precisa estará finalmente a la discreción del médico o veterinario a cargo del caso. Las dosificaciones también dependerán de la vía de administración y el compuesto particular seleccionado. De esta manera, para administración parenteral una dosis diaria típicamente estará en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de 1 a 80 mg al día. Para la administración oral, una dosis diaria típicamente estará dentro del intervalo de 1 a 300 mg, por ejemplo, de 1 a 100 mg.

Ejemplos

En los Intermedios y Ejemplos, a menos que se indique otra cosa:

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato de p.f. Gallenkamp y están sin corregir. Todas las temperaturas están indicadas en ºC. Los espectros de infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (^{1}H RMN) se registraron a 400 MHz, los desplazamientos químicos se indican en ppm campo abajo (d) de Me_4Si, usado como patrón interno, y se asignan como singletes (s), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuadrupletes(c) o multipletes (m). La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (Merck AG Darmstaadt, Alemania). En el texto se usan las siguientes abreviaturas: EtOAc = acetato de etilo, cHex = ciclohexano, CH_2Cl_2 = diclorometano, Et_2O = éter dietílico, DMF = N,N'-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DME = éter dimetílico de etilenglicol, MeOH = metanol, Et_3N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio, DMAP = dimetilaminopiridina, LHMDS = hexametildisilazano de litio; Tlc se refiere a una cromatografía en capa fina sobre placas de sílice, y un secado se refiere a una solución secada sobre sulfato de sodio anhidro; t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente.

Intermedio 1

Éster etílico del ácido 2,4-dicloro-6-metil-nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento ya publicado: Mittelbach, Martin; Synthesis, 1988, 6, p. 479-80.

Intermedio 2

Éster etílico del ácido 2-cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-nicotínico

A una solución de 2-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol (7,71 g, 1,05 equiv.) en DMF anhidra (61 ml), a 0ºC, bajo una atmósfera de N_2, se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (2,03 g, 1,05 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0ºC y después durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, el Intermedio 1 (11,34 g, 48,0 mmol) se añadió en forma de una solución en DMF anh. (35 ml) a 0ºC y la solución resultante se calentó a 110ºC durante 3 h. Después, la reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío.

El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 7:3 de cHex/EtOAc) para dar 7,02 g del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,91 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,50 (c, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

MS (*m/z):* 349 [MH^+].

Intermedio 3

[2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-metanol

A una solución del intermedio 2 (1,5 g, 4,3 mmol) en CH_2Cl_2 anh. (30 ml), a -78ºC, en una atmósfera de N_2 se le añadió DIBA1-H 1,0 M en ciclohexano (12,9 ml, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78ºC y después durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de sal de Rochelle, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de cHex/EtOAc) para dar 1,02 g del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,0 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H).

MS (*m/z*): 307 [$M]^+$.

Intermedio 4

2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il-piridina-3-carbaldehído

A una solución del intermedio 3 (150 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 anh. (5 ml), a temperatura ambiente, en una atmósfera de N_2, se le añadió el peryodinano de Dess Martin (237 mg, 1,12 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió con una solución de 0,5 g de tiosulfato sódico disueltos en una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de cHex/EtOAc) para dar 124 mg del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10,4 (s, 1H), 8,0-7,9 (2d, 2H), 7,40 (2d, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

MS (*m/z):* 305 [MH^+].

Intermedio 5

2-Cloro-3-(2-metoxi-vinil)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridina

A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4,24 g, 3 equiv.) en THF anhidro (20 ml), a 0ºC, bajo una atmósfera de N_2, se añadió n-BuLi 1,6 M en ciclohexano (7,73 ml, 12,37 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y después se agitó durante 15 min. A continuación se añadió una solución del intermedio 4 (1,25 g, 4,1 mmol) en THF anhidro (15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4:1 de cHex/EtOAc) para dar 961 mg de *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (mezcla E:Z = 3:2, se usó tal cual en la siguiente etapa).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$) producto principal E: δ 7,90 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

MS (*m/z*): 333 [MH^+].

Intermedio 6

[2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1il)-piridin-3-il]-acetaldehído

A una solución del intermedio 5 (936 mg, 2,8 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió HCl 6 N (21 ml, 45 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, la reacción se interrumpió

con $NaHCO_3$ ac. sat. hasta alcanzar un valor de pH = 7, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío para dar 893 mg de *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 9,80 (s, 1H), 7,90-7,80 (2d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

MS (*m*/*z*): 319 [MH^+].

Intermedio 7

2-Cloro-3-(3-metoxi-ali)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridina

A una suspensión agitada de cloruro de (metoxi-metil)trifenilfosfonio (833 mg, 3 equiv.) en THF anh. (4 ml) se le añadió gota a gota, a 0ºC, en una atmósfera de N_2, *n*-BuLi en hexanos 1,6 M (1,50 ml, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min antes de que se añadiera una solución del intermedio 6 (258 mg, 1 equiv.) en THF anh. (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 8:2 de cHex/EtOAc) para dar 220 mg del *compuesto del título* en forma de una mezcla inseparable éster vinílico *trans* y *cis* (60/40) (aceite de color amarillo, 78%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,44 (d, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

MS (*m*/*z*): 347 $[MH]^+$, 1 Cl.

Intermedio 8

3-[2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-propionaldehído

A una solución del intermedio 7 (370 mg, 1,07 mmol) en THF (5 ml) se le añadió HCl 6 N (12 ml, 67,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 13 h a t.a. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de $NaHCO_3$ hasta que se alcanzó un valor de pH = 7 y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío. El *compuesto del título* en bruto (335 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 9,84 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,10-3,30 (m, 4 H), 2,55 (s, 3H).

MS (*m*/*z*): 333 $[M+1]^+$, 1Cl.

Intermedio 9

3-[2-Cloro-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il-)-piridin-3-il]-propan-1-ol

A una solución del intermedio 8 (335 mg, 1 mmol) en CH_3OH anh. (5 ml) se le añadieron $CeCl_3$ (247 mg, 1 equiv.) y $NaBH_4$ (38 mg, 1 equiv.) a t.a., en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió de nuevo en EtOAc/H_2O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación (gel de sílice, 8:2 de cHex/EtOAc) del producto en bruto produjo 277,4 mg de *compuesto del título* en forma de un aceite transparente.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,20 (t a, 1H); 2,04 (m, 2H).

MS (*m*/*z*): 335 $[M+1]^+$, 1Cl.

Intermedio 10

3-[3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-2-cloro-6-metil-4-(tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridina

A una solución del intermedio 10 (277,4 mg, 0,83 mmol) en DMF anh. (7 ml) se le añadieron imidazol (621 mg, 11 equiv.), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (350 mg, 2,8 equiv.) y una cantidad catalítica de DMAP a 0ºC en

una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 7:3 de cHex/EtOAc) para dar 347 mg de *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,66 (t, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,006 (s, 6H).

MS (*m/z*): 449 $[M]^+$, 1Cl.

Intermedio 11

(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-[3-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-2-il]-amina

A un vial que contenía $Pd(dba)_3$ (17 mg, 0,1 equiv.), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (20 mg, 0,3 equiv.) y K_3PO_4 (103 mg, 2,7 equiv.), a t.a., en una atmósfera de N_2 se le añadieron una solución del intermedio 10 (80 mg, 0,18 mmol) en DME anh. (0,5 ml) y una solución de 2,4-bis(trifluorometil)anilina (82 mg, 2 equiv.) en DME seco (0,5 ml). La mezcla de reacción se sometió cinco veces a irradiación de microondas (3 x 10 min + 30 min + 60 min) con estos parámetros observados: P = 110 W; T = 100ºC, p = 124,10 kPa (18 psi). La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro; se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 7:3 de cHex/Et_2O) para dar 49 mg de *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8,58 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,67 (t, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 0,8 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

MS (*m/z*): 642 $[M+1]^+$.

Intermedio 12

3-[2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenilamino)-6-metil-4-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-propan-1-ol

A una solución del intermedio 11 (60 mg, 0,094 mmol) en THF anh. (2 ml) se le añadió TEA-3HF (0,046 ml, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de cHex/EtOAc) para dar 34,6 mg del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8,62 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,73 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (m, 2H).

MS (*m/z*): 528 $[M+1]^+$.

Intermedio 13

2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-[3-(3-bromo-propil-6-metil-4(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-2-il]-amina

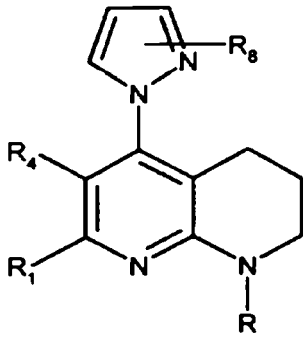
A una solución del intermedio 12 (34,6 mg, 0,066 mmol) en CH_2Cl_2 anh. (1 ml) se le añadieron CBr_4 (44 mg, 2 equiv.) y PPh_3 (34 mg, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 7:3 de cHex/EtOAc) para dar 25,7 mg del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8,6 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,3 (m, 2H).

MS (*m/z*): 590 $[M]^+$, 1 Br; 510 $[M-Br]^+$.

Ejemplo 1

Síntesis de compuestos representativos de estructura (Ia)



(I)

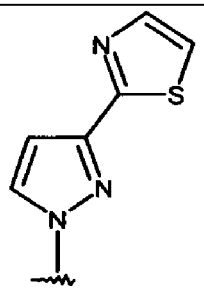
Todos los datos analíticos se exponen en la siguiente Tabla 1-1.

Ejemplo 1-1

1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-5-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina

A una solución del intermedio 13 (24,8 mg, 0,042 mmol) en N-metilpirrolidinona anh. (2 ml) se le añadió Et_3N (12 μl, 2 equiv.) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas durante 10 min con estos parámetros observados: P = 90 W; T = 99ºC, p = 41,38 kPa (6 psi). Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de NH_4Cl y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH_4Cl (3 x), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó con una Columna SCX (Eluyentes: CH_2Cl_2, MeOH y una solución de NH_4OH conc. en MeOH (al 25%) para eluir el producto deseado) para dar 18,4 mg del *compuesto del título* en forma de una espuma de color blanco.

TABLA 1-1

Comp. Nº	**R**	**R_1**	**R_2-R_3-**	**Datos analíticos**
1-1	2,4-bistrifluorometilfenilo	CH_3		RMN (^{1}H, $CDCl_3$) δ 8,02 (s a, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,66 (m a, 2H), 2,97 (m a, 1H), 2,85 (m a, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (m a, 1H), 2,04 (m a, 1H). MS (*m*/*z*): 510 $[M+1]^+$. MS (*m*/*z*): 510 $[M+1]^+$.

Ejemplo 2

Actividad de Unión a CRF

La afinidad de unión a CRF se ha determinado *in vitro* por la capacidad de los compuestos de desplazar ^{125}I-oCRF y ^{125}I-Sauvagina por CRF y CRF2 SPA, respectivamente, en receptores de CRF humanos recombinantes expresados en membranas de células de Ovario de Hámster Chino (CHO). Para la preparación de la membrana, se recogieron células CHO de matraces T confluentes en tampón SPA (HEPES/KOH 50 mM, EDTA 2 mM; $MgCl_2$ 10 mM, pH 7,4,) en tubos de centrífuga de 50 ml, se homogeneizaron con un Polytron y se centrifugaron (50.000 g durante 5 min a 4ºC: centrífuga Beckman con rotor JA20). El sedimento se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó como se ha indicado anteriormente.

El experimento en SPA se ha realizado en Optiplate mediante la adición de 100 μl de la mezcla de reactivo a 1 μl de dilución de compuesto (solución de DMSO al 100%) por pocillo. La mezcla de ensayo se preparó mezclando tampón SPA, perlas WGA SPA (2,5 mg/ml), BSA (1 mg/ml) y membranas (50 y 5 μg de proteína/ml para CRF1 y CRF2 respectivamente) y una concentración 50 pM de radioligando.

La placa se incubó durante una noche (> 18 h) a temperatura ambiente y se leyó con el Packard Topcount con un protocolo de recuento de ^{125}I en WGA-SPA.

Ejemplo 3

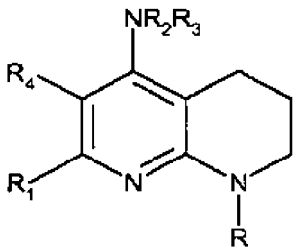
Ensayo funcional de CRF

Los compuestos de la invención se caracterizaron en un análisis funcional para la determinación de su efecto inhibidor. Se estimularon células CRF-CHO humanas con CRF y la activación del receptor se evaluó midiendo la acumulación de AMPc.

Se resuspendieron células CHO de un matraz T confluente con medio de cultivo sin G418 y se distribuyeron en una placa de 96 pocillos, 25.000 c/pocillo, 100 μl/pocillo y se incubaron durante una noche. Después de la incubación, el medio se reemplazó con 100 μl de tampón IBMX con AMPc calentado a 37ºC (KCl 5 mM, $NaHCO_3$ 5 mM, NaCl 154 mM, HEPES 5 mM, $CaCl_2$ 2,3 mM, $MgCl_2$ 1 mM; 1 g/l de glucosa, pH 7,4, al que se le añadió 1 mg/ml de BSA e IBMX 1 mM) y 1 μl de dilución de antagonista en DMSO puro. Después de 10 minutos más de incubación a 37ºC en un incubador de placas sin CO_2, se añadió 1 μl de dilución del agonista en DMSO puro. Como antes, la placa se incubó durante 10 minutos y después se midió el contenido celular de AMPc usando el kit Amersham RPA 538.

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula (I), incluyendo sus estereoisómeros, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos



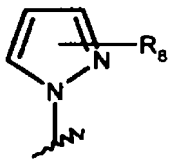
(I)

en la que

R es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados entre: halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, halo alcoxi C1-C6, $-C(O)R_5$, nitro, $-NR_6R_7$, ciano, y un grupo R_8;

R_1 es hidrógeno, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, halógeno, NR_6R_7 o ciano;

R_2 y R_3 corresponden a;



R_4 es hidrógeno, alquilo C1-C6, halógeno o haloalquilo C1-C6;

R_5 es un alquilo C1-C4, $-OR_6$ o $-NR_6R_7$;

R_6 es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R_7 es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R_8 es un heterociclo de 5-6 miembros, que puede ser saturado o puede contener de uno a tres dobles enlaces, y que puede estar sustituido con 1 o más grupos R_{11};

R_{11} es cicloalquilo C3-C7, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalcoxi C1-C6, hidroxi, halógeno, nitro, ciano, o $C(O)N_6R_7$.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R_1 es el grupo alquilo C1-C3 o el grupo haloalquilo C1-C3 y R_4 es hidrógeno.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en los que

R_1 es metilo y R_4 es hidrógeno.

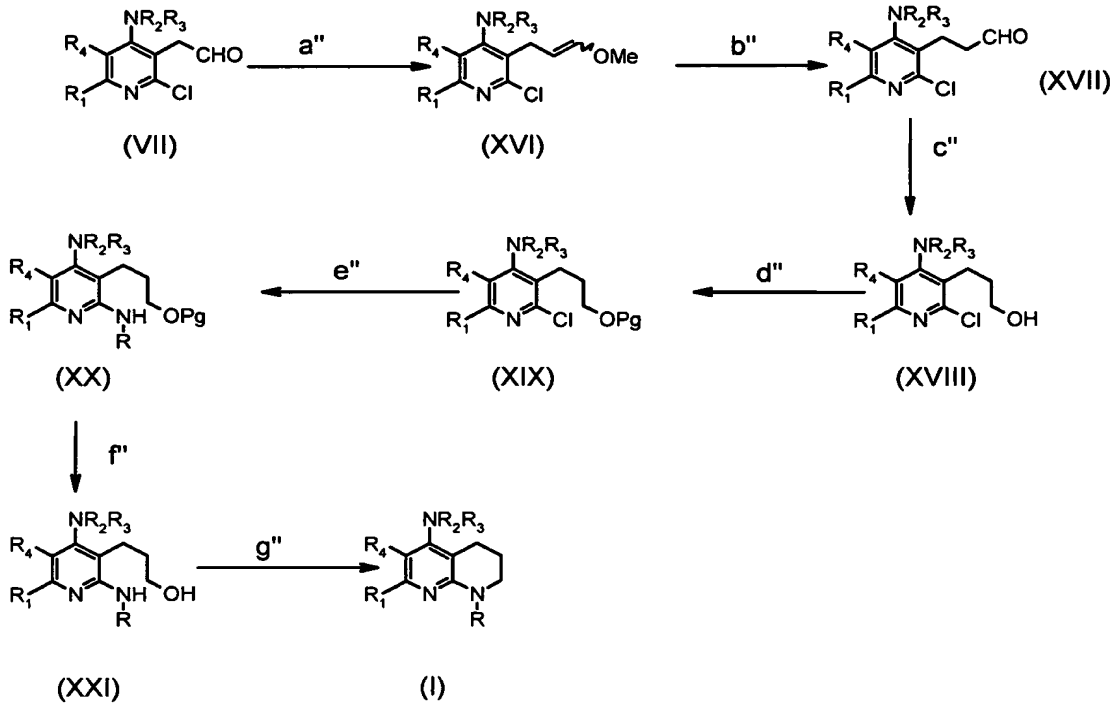
4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R es un grupo arilo seleccionado entre: 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, 3-metoxi-4-clorofe-

nilo, 2,5-dimetoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-isopropilfenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-metilfenilo, 2-trifluorometil-4-metoxifenilo, 2-bromo-4-isopropilfenilo, 2-metil-4-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 4-metil-6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 3,5-dicloro-piridin-2-ilo, 2,6-bismetoxi-piridin-3-ilo y 3-cloro-5-triclorometil-piridin-2-ilo.

5. 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-7-metil-5-(3-tiazol-2-il-pirazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de acuerdo con el siguiente Esquema en el que NR_2R_3 se define como en la reivindicación 1:



en el que

la etapa a" representa la formación del grupo aldehído de los compuestos (VII) por reacción de Wittig en las condiciones habituales, a través de formación de éter de enol seguido de hidrólisis ácida (etapa b");

la etapa c" representa la reducción del grupo aldehído con un agente reductor adecuado (tal como $NaBH_4$) para dar un grupo hidroxi de los compuestos (VIII);

la etapa d" representa la conversión del grupo hidroxi en el grupo protector adecuado de los compuestos (IX) (tal como TBS: *terc*-butildimetilsililo);

la etapa e" representa la reacción de Buchwald por acoplamiento con la amina adecuada RNH_2;

la etapa f" representa la reacción de desprotección para dar el grupo hidroxi de los compuestos (XI);

la etapa g" representa la ciclación intramolecular por calentamiento después de la conversión del grupo hidroxi de los compuestos (XI) en un grupo saliente adecuado (tal como bromuro, por reacción con CBr_4 y PPh_3) para dar los compuestos finales (I).

7. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el CRF (factor de liberación de corticotropina).

8. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la depresión y ansiedad.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la IBS (enfermedad del intestino irritable) y la IBD (enfermedad inflamatoria del intestino).

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por el CRF (factor de liberación de corticotropina).

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de la depresión y ansiedad.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento del IBS (enfermedad del intestino irritable) y la IBD (enfermedad inflamatoria del intestino).

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.